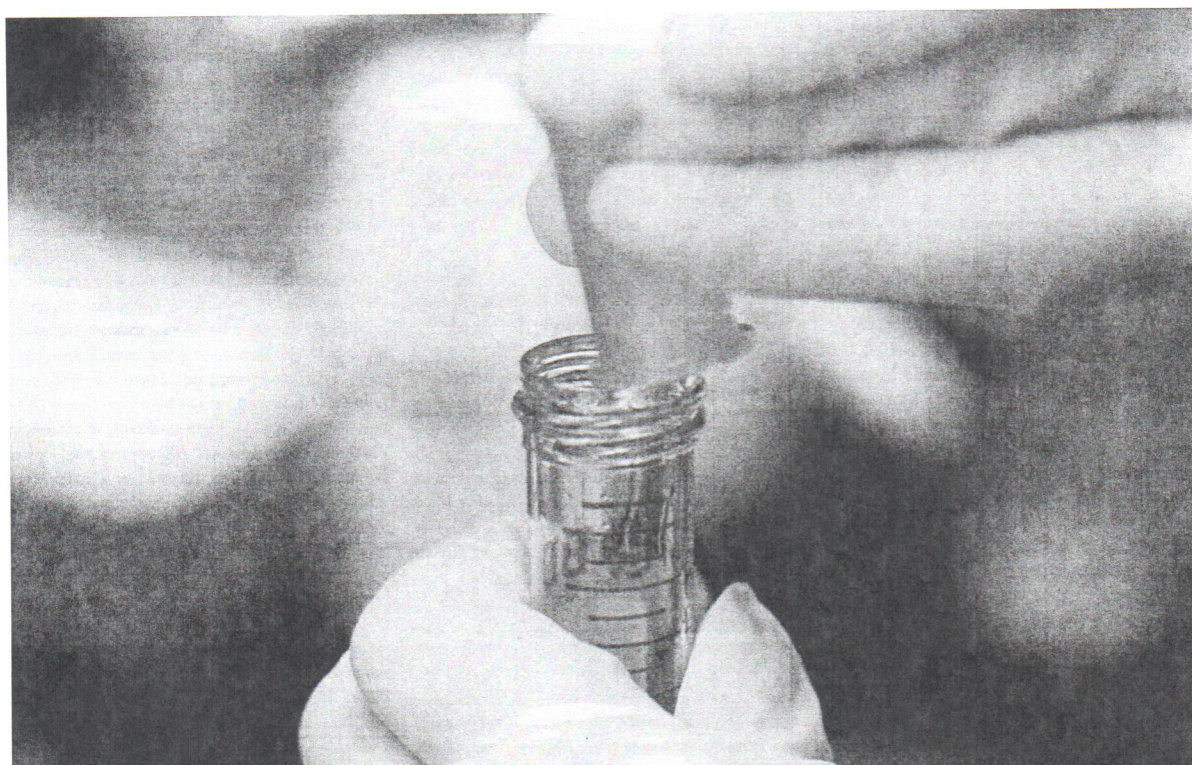


BIJNEN DE GENEESKUNDE EN DE FARMACIE, HET BEEST EN HET GEDRAG, DE FOTIE EN DE TOEGANG OF INFORMATIE  
 DIE PAKKETEN EN TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN  
 DE TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN  
 LABORATORIA, ONDERZOEKEN EN ONDERZOEKEN EN ONDERZOEKEN EN DE TOEGANG OF DE TOEGANGEN  
 SECUNDAIRE OF IN GENEESKUNDE EN DE TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN EN DE TOEGANGEN  
 WELKE OMSTANDIGHEDEN

# Gezocht of gevonden? Secundaire bevindingen in de genetische diagnostiek

Pascal Borry



De klinische genetica heeft in de afgelopen decennia een belangrijke rol gespeeld in het beter begrijpen van erfelijke en aangeboren aandoeningen, zoals chromosomale afwijkingen, erfelijke kankers of spierziektes. Voor verschillende aandoeningen waarvoor bestaande technologieën en kennis geen diagnose kunnen stellen, biedt de ontwikkeling van totale genomanalyse (sequentiebepaling van de genetische code van alle genen) nieuwe mogelijkheden. Deze nieuwe technologie laat immers toe op een snelle en efficiënte manier de volledige genomsequentie bij één persoon te bepalen. De technologie biedt de

mogelijkheid om verschillende genen tegelijkertijd te onderzoeken, waarbij soms specifieke varianten worden geïdentificeerd die mogelijk bepaalde aandoeningen kunnen verklaren. Als er niet onmiddellijk een verklaring gevonden wordt binnen de genen die met een bepaalde aandoening in verband worden gebracht, kunnen laboratoria het genoom ook breder gaan onderzoeken. Hoe breder dit onderzoek gebeurt, hoe waarschijnlijker het wordt dat daarbij ook informatie gevonden wordt die buiten de primaire doelstelling van het onderzoek valt.

Hebben laboratoria een  
 professionele verantwoordelijkheid  
 om, actief of niet,  
 te gaan naar genetische  
 varianten die buiten de primaire  
 doelstelling van het onderzoek  
 vallen?



Sinds totale genoomanalyse geïmplementeerd wordt in de klinische diagnostiek, is de vraag gerezzen of laboratoria een professionele verantwoordelijkheid hebben om actief op zoek te gaan naar genetische varianten die buiten de initiële klinische vraag liggen. Onlangs heeft het *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) gesteld dat zo'n professionele verantwoordelijkheid bestaat als het gaat om varianten die gekend staan als pathogeen (een erkende oorzaak van een aandoening) en die kunnen leiden tot preventieve of therapeutische actie. De organisatie heeft daarvoor een lijst van 56 genen geïdentificeerd die standaard onderzocht moeten worden wanneer een patiënt een totale genoomanalyse ondergaat. Zo kan een kind dat een dergelijke analyse ondergaat om de oorzaak van een mentale retardatie te vinden, geconfronteerd worden met het nieuws dat het een erfelijke aanleg heeft voor borstkanker of een hartaandoening als hypertrofische cardiomyopathie. In de meeste gevallen zullen die genen buiten de primaire doelstelling liggen waarom de patiënt de totale genoomanalyse ondergaat, en op die manier ook 'secundaire' bevindingen zijn. In de visie van het ACMG kan de patiënt niet weigeren deze informatie te ontvangen, omdat ze integraal deel uitmaakt van de analyse van het genoom voor de eerste klinische indicatie.

De ontdekking van niet-gezochte bevindingen is niet nieuw voor de klinische genetica en de klinische praktijk. Het gebeurt af en toe dat een bepaald onderzoek of een bepaalde diagnostische test leidt tot de ontdekking van informatie die mogelijk relevant is voor de patiënt maar niet verbonden is met de oorspronkelijke vraag. De analogie wordt vaak gemaakt met *imaging* technologieën waarbij toevallig een tumor wordt ontdekt die verder onderzoek nodig heeft. In die context is ook gewezen op het feit dat klinici een verplichting hebben om in het belang van een patiënt te handelen (een principe dat we kennen als *beneficence*). Dit is zeker zo als het gaat om medische informatie die kan leiden tot preventieve of therapeutische interventies. Er wordt op gewezen dat het in die omstandigheden gaat om informatie die elk 'redelijk' individu zou willen kennen, en dat het afzien van communiceren schade zou toebrengen aan de patiënt. Bovendien zou het gaan om informatie die direct toegankelijk is, waardoor het niet onderzoeken als een vorm van ongehoorde nalatigheid kan worden beschouwd.

Het ACMG is echter de eerste professionele organisatie die stelt dat het niet alleen de plicht is om mogelijk relevante bevindingen waar men toevallig op botst terug te koppelen, maar dat er ook een verplichting bestaat om actief op zoek te gaan naar een relevante lijst van bevindingen. Er zijn verschillende argumenten die aan de basis liggen van deze nieuwe benadering. Ten eerste werd de genoomsequentie gegenereerd voor een klinisch doel. Waarom zou men dan niet in het genoom op zoek gaan

naar informatie die voor de patiënt relevant kan zijn? Het ACMG omschrijft dit als een vorm van 'opportunistische screening' die voortvloeit uit de plicht te handelen in het belang van de patiënt. Ten tweede wordt een specifieke en beperkte lijst ontwikkeld waarnaar laboratoria op zoek moeten gaan, door de lijst van genen te beperken tot informatie over aandoeningen waarbij preventieve en therapeutische interventies bestaan en te kiezen voor genetische varianten die gekend zijn als pathogeen. Dit biedt dus een dam tegen de mogelijke vooronderstelling dat laboratoria het hele genoom zullen onderzoeken. Het voordeel daarbij is ook dat niet alle laboratoria afzonderlijk standaarden moeten ontwikkelen maar dat overal dezelfde extra bevindingen gerapporteerd kunnen worden. Ten derde worden laboratoria voor mogelijke aansprakelijkheidsclaims behoed door het formuleren van heldere richtlijnen over wat wel en wat niet onderzocht moet worden. Bij gebrek aan heldere richtlijnen zouden ze, volgens het ACMG, kunnen worden aangeklaagd voor een gebrek aan communicatie over bepaalde informatie die in hun bezit was.

Door het formuleren van  
heldere richtlijnen over wat  
wel en wat niet onderzocht  
moet worden, worden  
laboratoria voor mogelijke  
aansprakelijkheidsclaims  
behoed

Toch stelt deze benadering ook heel wat vragen en problemen. Een eerste probleem is in welke mate de zogenaamde pathogene varianten voor iedereen relevant zijn. Ze werden immers geïdentificeerd in situaties van families met deze aandoeningen, en de vraag is of ze ook even pathogeen zijn wanneer hetzelfde principe in een asymptomatische bevolking toegepast wordt. We weten dat dergelijke mutaties vaak veel minder penetrant en causaal zijn wanneer zij in groepen met een laag risico worden gevonden. Het gebrek aan evidentie op dit punt werd overigens door het ACMG zelf al erkend. Het risico bestaat dus dat vals positieve individuen geïdentificeerd worden, en dat bij hen mogelijk onnodige interventies en follow-ups worden gedaan. Het is duidelijk dat vanuit dit perspectief de professionele verantwoordelijkheid om dergelijke informatie actief op te zoeken en terug te koppelen minder voor de hand ligt. Daarnaast stelt zich op dit ogenblik ook het probleem dat potentiële bevindingen

mogelijk nog gevalideerd moeten worden en de data-sequentie niet noodzakelijk voor alle genen voldoende goed is voor een analyse van dezelfde kwaliteit als de sequentie die geanalyseerd werd voor het primaire onderzoek. Dit is misschien een tijdelijk probleem, maar het stelt wel vragen naar de haalbaarheid van het beleid op dit ogenblik.

Ten tweede rijst de vraag of deze incidentele bevindingen echt wel een integraal deel zijn van de onderzochte sequentie voor primaire doeleinden. Sommige auteurs hebben dit vergeleken met het klassieke probleem van incidentele bevindingen in de klinische zorg, waarbij bijvoorbeeld een patiënt een CT-scan ondergaat voor een medisch probleem, maar toevallig een tumor wordt ontdekt. De vergelijking gaat echter niet helemaal op. Terwijl de radioloog niet naast een mogelijke tumor kan kijken, moet in het geval van de genetische bevindingen wel degelijk actief naar de 56 genen worden gekeken. Het resultaat ligt dus niet zomaar voor het grijpen. Het vraagt data-analyse en interpretatie. Bovendien bestaat er ook nog een verschil in het type bevinding. Terwijl het bij beeldmateriaal, hematologische, microbiologische of biochemische bevindingen meestal om aanwijzingen over de ontwikkeling van een aandoening gaat, gaat het bij genetische bevindingen om een risico op het krijgen van een aandoening. Met andere woorden, afhankelijk van de aandoening waarover men informatie heeft gezocht, kan het ogenblik waarop ze zich ontwikkelt nog vijf of tien jaar, of zelfs verder in de tijd liggen.

Terwijl het bij beeldmateriaal,  
hematologische, micro-  
biologische of biochemische  
bevindingen meestal gaat om  
aanwijzingen over de ontwik-  
keling van een aandoening,  
gaat het bij genetische  
bevindingen om een risico  
op een aandoening

Ten derde gaat de richtlijn ervan uit dat de wil van de patiënt in deze context er weinig toe doet. De melding van incidentele bevindingen behoort tot het 'basispakket' van de totale genoomanalyse. Als iets relevant wordt gevonden, zal dit ook worden meegedeeld aan de patiënt, en als patiënten moeite hebben met die mogelijkheid, hebben ze het recht om totale genoomanalyse te weigeren. Op dit punt is veel kritiek gerezzen. Is het wel ethisch te verant-



woorden dat een patiënt niet kan toestemmen met het mogelijk ontvangen van incidentele bevindingen als dit buiten de primaire reden ligt waarom de test wordt ondergaan? Binnen de medische ethiek en het medisch recht wordt algemeen aanvaard dat een patiënt interventies kan weigeren, zelfs als geweten is dat die weigering nadelig kan zijn. Volgens sommigen ondergraft dit ook het recht van patiënten om niet te weten. De Europese Conventie voor Mensenrechten en Biogeneeskunde erkent bijvoorbeeld in Artikel 10 dat iedereen het recht heeft op informatie over zijn of haar gezondheidstoestand, maar stipuleert ook dat de wensen van individuen om niet te worden geïnformeerd gerespecteerd moeten worden. De discussie is daarmee echter niet gesloten. Zoals vele rechten is het recht om niet te weten immers geen absoluut recht. Bijgevoegd hebben verschillende wetgevingen in Europa ook uitzonderingen toegestaan op het recht om niet te weten, als het niet meedelen van informatie een ernstig nadeel oplevert voor de gezondheid van de patiënt of van derden. Een voorbeeld van een dergelijke situatie is wanneer iemand heeft aangegeven geen gezondheidsinformatie te willen ontvangen, maar een gevaarlijke besmettelijke ziekte blijkt te hebben. Gezien het risico voor derden zal de zorgverlener toch de persoon kunnen informeren, ondanks het niet willen weten. Of deze uitzondering ook van toepassing is op de informatie waarover we het in deze bijdrage hebben is een open vraag.

Ten vierde gaat de richtlijn ervan uit dat bij de mogelijke melding van secundaire bevindingen de

leeftijd van de patiënt niet van belang is. De richtlijn maakt dus geen onderscheid of de teruggekoppelde informatie van belang is tijdens de kindertijd of later in het leven. Zo kan bijvoorbeeld een vijfjarige die een totale genoomanalyse ondergaat omwille van een onbegrepen mentale retardatie, de diagnose krijgen dat een BRCA-mutatie werd gevonden die zou kunnen leiden tot borstkanker en/of eierstokkanker. Klinisch-ethische richtlijnen voor het genetisch testen van minderjarigen raden aan om predictief genetische testen voor aandoeningen die pas na de kindertijd optreden, zoals borstkanker, uit te stellen tot de minderjarige zelf in staat is om over die test te beslissen. Predictief genetisch testen bij minderjarigen wordt slechts aangeraden als er ook een medisch voordeel is tijdens de kindertijd (preventieve of therapeutische interventies). Men neemt aan dat de belangen van minderjarigen het best worden gewaarborgd door hun genetische toekomst 'open' te houden. Aangezien de minderjarigen zelf, meer dan hun ouders, later zullen moeten leven met de gevolgen van het testresultaat, is dat dan ook een goede reden om enkel hen de mogelijkheid te bezorgen om al dan niet een dergelijke predictief genetische test te ondergaan. Dit garandeert ook de confidentialiteit van de genetische informatie.

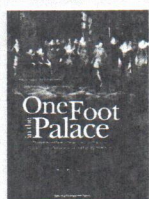
Bovendien wordt gewezen op de mogelijke psychologische belasting en sociale impact van het doen van een test op zo'n jonge leeftijd. Overigens worden volwassenen die zich laten testen steeds onderworpen aan een counseling die al voor het testen de psychologische, sociale en medische implicaties van

een testresultaat bespreekt. Dit moet hen in staat stellen om via een geïnformeerde toestemming volledig ingelicht en in volle vrijheid te kiezen voor een test. Bij wilsonbekwamen en minderjarigen is dit uiteraard niet mogelijk. De nieuwe ACMG-richtlijn stelt dus fundamentele vragen bij het bestaande paradigma voor predictief genetisch testen. Deze spanning wordt nog opgedreven door het feit dat dergelijke informatie over minderjarigen ook relevant kan zijn voor de ouders. Als de ouders niet op de hoogte waren van een mogelijk erfelijk risico op borstkanker zou die informatie voor hen op dat ogenblik wel zinvol kunnen zijn.

De implementatie van totale genoomanalyse stelt belangrijke uitdagingen voor laboratoria en klinici. De intentie van de ACMG-richtlijn om de grenzen van de professionele verantwoordelijkheid te verschuiven en actief een lijst van secundaire bevindingen te zoeken kan deels op steun en begrip rekenen van verschillende laboratoria. Niettemin heeft de voorgestelde benadering een aantal inherente problemen die nog verder maatschappelijke en professionele discussie nodig hebben voor ze over voldoende draagvlak kan beschikken. ©

Robert C. Green, Jonathan S. Berg, Wayne W. Grody, Sarah S. Kalia, Bruce R. Korf, Christa L. Martin, Amy L. McGuire, Robert L. Nussbaum, Julianne M. O'Daniel, Kelly E. Ormond, Heidi L. Rehm, Michael S. Watson, Marc S. Williams, Leslie G. Biesecker, 'ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing' in: *Genetics in Medicine*, 2013, 15(7), 565-74.

## Nu verkrijgbaar bij Universitaire Pers Leuven



### One Foot in the Palace

*The Habsburg Court of Brussels and the Politics of Access in the Reign of Albert and Isabella, 1598-1621*  
Dries Raeymaekers

The splendor and enticement of the Archdukes' Court in Brussels

Based on the author's prize-winning dissertation, this book vividly brings to life the splendor of their court and unravels the goals and ambitions of the men and women who lived and worked in the palace.

€ 65,00, ISBN 978 90 5867 939 0, december 2013, hardback, 366 p., English



### Tussen beleving en verbeelding

*De stad in de negentiende-eeuwse literatuur*

Inge Bertels, Jan Hein Furnée, Tom Sintobin, Hans Vandevoorde, Rob van de Schoor

Onderzoek naar de complexe negentiende-eeuwse stadsbeleving

Door zowel het gedrag als de teksten van eigentijdse literatoren centraal te stellen biedt deze publicatie nieuwe inzichten in de negentiende-eeuwse spektakel- en amusementscultuur, in de relatie tussen stad en natuur en de omgang met stedelijk erfgoed.

€ 49,50, ISBN 978 90 5867 969 7, december 2013, paperback, 320 p., Nederlands



Vraag de catalogus aan via [marketing@upl.be](mailto:marketing@upl.be) of surf naar [www.upl.be](http://www.upl.be)

Universitaire Pers Leuven  
Minderbroedersstraat 4 - 3000 Leuven  
[info@upl.be](mailto:info@upl.be) - +32 16 32 53 45

